



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

Ⓔ Klasse: 30 I, 1
Ⓔ Int.Cl.: C 07 g 3/00

Ⓔ OE PATENTSCHRIFT Ⓔ Nr. 302 543

- Ⓔ Patentinhaber: CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK
ADOLF KLINGE & CO.
IN MÜNCHEN (DEUTSCHLAND)
- Ⓔ Gegenstand: Verfahren zur Herstellung von α -Äscin
- Ⓔ Zusatz zu Patent Nr.
Ⓔ Ausscheidung aus:
- Ⓔ Ⓔ Angemeldet am: 12. November 1970, 10191/70
Ⓔ Ausstellungspriorität:
- Ⓔ Ⓔ Ⓔ Unionspriorität: Deutschland, 13. November 1969, 19 57 136.9, beansprucht

- Ⓔ Beginn der Patentdauer: 15. Februar 1972
Längste mögliche Dauer:
Ⓔ Ausgegeben am: 25. Oktober 1972
- Ⓔ Erfinder:

- Ⓔ Abhängigkeit:

-
- Ⓔ Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:
DT-AS 1 276 295

OE 302543

Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von α -Äscin ausgehend von β -Äscin-Lösungen durch Isomerisieren.

Das α -Äscin ist im Gegensatz zum β -Äscin leicht wasserlöslich, bildet daher relativ stabile Lösungen und hat eine gute therapeutische Breite. Die Toxizität ist geringer als die von β -Äscin. Der hämolytische Index ist etwa halb so groß wie der von β -Äscin. Die Umlagerung des β -Äscins in das isomere α -Äscin ist an sich aus der deutschen Auslegeschrift 1276295 bekannt. Danach wird das schwerlösliche β -Äscin in wässriger Dispersion oder Lösung bei einem pH-Wert im Bereich von 4,5 bis 7,5 längere Zeit stehen gelassen. Bei der bevorzugten Wärmebehandlung bei Temperaturen von 50 bis 100°C kann schon nach einigen Stunden eine maximale Umlagerung und praktisch vollständige Umwandlung in das α -Äscin erreicht werden.

10 Nachteilig bei diesem Verfahren ist in der Praxis die Notwendigkeit der Erhitzung und bei größeren Ansätzen die Überwachung der Wärmeverteilung, um Überhitzungen, auch lokale Überhitzungen, zu vermeiden. Bei Arbeiten in der Kälte dauert es außerordentlich lang, z. B. 400 h, um eine brauchbare Umlagerung zu erzielen.

Es wurde nun gefunden, daß bei Raumtemperatur die Isomerisierung von β -Äscin in Lösung zu α -Äscin in Lösung mit wirtschaftlich brauchbarer und überraschend großer Geschwindigkeit - u. zw. überraschenderweise ohne nennenswerte Verseifung oder Zersetzung des Äscins - vor sich geht, wenn im alkalischen Bereich vom pH-Wert 9,5 bis 11,2 unter Aufrechterhaltung der Alkalität in diesem Bereich durch Zusatz von alkalischen Mitteln gearbeitet wird, wobei vorteilhafterweise von verhältnismäßig hochkonzentrierten β -Äscin-Lösungen ausgegangen werden kann.

20 Demnach betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von α -Äscin durch Isomerisierung von β -Äscin in wässriger Lösung, vorzugsweise in Form eines Roßkastanienextraktes, das darin besteht, daß β -Äscin bei einem pH-Wert im Bereich von 9,5 bis 11,2 bei Raumtemperatur unter Aufrechterhaltung dieses pH-Wertes gegebenenfalls unter Zugabe von alkalisch reagierenden Mitteln, behandelt wird.

Eine Isomerisierung im alkalischen Bereich hat man bisher vermieden, da bekannt war, daß in diesem Milieu β -Äscin unter Abspaltung seiner Acylgruppen zum schwerlöslichen, pharmakologisch unwirksamen Äscinol abgebaut wird.

Überraschenderweise tritt bei dem Vorgehen gemäß der Erfindung ein Abbau bzw. eine Abspaltung von Acylgruppen nur in untergeordnetem Maße oder gar nicht ein. Dies beruht auf der festgestellten - überraschenden - Tatsache, daß in dem pH-Bereich von 9,5 bis 11,2 die Isomerisierungsreaktion mit weit größerer Geschwindigkeit als die Verseifungsreaktion verläuft, so daß bei Aufrechterhaltung dieses pH-Wertes die Isomerisierung in brauchbarer Zeit in dem gewünschten Maße ohne nennenswerte Verluste durch Verseifung durchgeführt werden kann, insbesondere bei Verwendung von verhältnismäßig konzentrierten β -Äscinlösungen von über 1%, z. B. etwa 5%.

Für die Erfindung ist von wesentlicher Bedeutung, daß der pH-Bereich von 9,5 bis 11,2 während der Isomerisierung nicht unterschritten oder überschritten wird.

35 Von Bedeutung ist auch die genaue Steuerung der Isomerisierungsgeschwindigkeit über den pH-Wert.

Dies gelingt am bequemsten durch Verwendung von Geräten, die den gewünschten pH-Wert konstant halten. Dabei werden - über ein pH-Meßgerät gesteuert - die während der Isomerisierung geringfügig abgespaltenen Säuren durch automatisches Hinzufügen äquivalenter Mengen an Lauge abgefangen, so daß der gewünschte alkalische pH-Wert unverändert bleibt.

40 Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird je nach der Konzentration der Lösung innerhalb des Bereiches von 9,5 bis 11,2 ein optimaler pH-Wert eingestellt und während der Isomerisierung bei Raum- bzw. Außentemperatur aufrecht erhalten.

Als Ausgangsmaterial, d. h. als β -Äscin-Lösung kann ein alkoholisch-wässriger oder gewünschtenfalls ein vom Extraktionsalkohol, z. B. durch Abdampfen im Vakuum befreiter wässriger Roßkastanienextrakt, vorzugsweise ein frischer Roßkastaniensamen-Extrakt verwendet werden.

Durch graphisches Registrieren des Alkaliverbrauches in Abhängigkeit der Zeit läßt sich direkt die Stabilität unter den verschiedenen Bedingungen verfolgen.

Daß die Verseifung von β -Äscin mit fallender Konzentration und steigendem pH-Wert beschleunigt wird, zeigt die Fig. 1.

50 Bei einer noch vertretbaren Verseifungsrate von 5% des eingesetzten Materials kann β -Äscin in 5%iger Konzentration bis pH 10,75 mehrere Stunden in Lösung belassen werden. In 0,5%iger Lösung ist dies nur bis pH 9,7 möglich.

Eine Kontrolle des HI-Wertes sowie des eventuellen β -Äscinanteiles zeigt, daß in diesem Zeitraum die Isomerisierung bereits abgelaufen ist.

55 Fig. 2 zeigt die Isomerisierungsgeschwindigkeit von 0,5 bis 5%igen β -Äscinlösungen bei verschiedenen pH-Werten. Eine Abnahme des Hämolysegrades auf 50% des Ausgangswertes erreichen 5%igen β -Äscinlösungen bei pH 10,6 und 0,5%igen Lösungen bei pH 10,0 innerhalb 1 h. Unter diesen Bedingungen werden vom β -Äscin weniger als 5% verseift. Wie dünn-schichtchromatographische Analysen zeigen, entstehen nur partiell verseifte Äscine und kein pharmakologisch unwirksames Äscinol.

60 Fig. 3 zeigt die Verseifungsraten von 0,05 bis 5,0%igen β -Äscinlösungen nach 1,5 h in Abhängigkeit des

pH-Wertes.

Sehr bewährt hat sich die Isomerisierung einer 5%igen wässrigen β -Äscinlösung.

Bei höheren β -Äscinkonzentrationen setzt man vorteilhaft Alkohol, wie z.B. Äthanol oder Isopropanol zu, da sonst bis zur Neutralisation der sauren β -Äscinsuspension zu starke Viskosität vorliegt, die eine rasche und

gleichmäßige Verteilung der hinzugefügten Natronlauge verhindert.

Wie bereits für den pH-Bereich von 4,5 bis 7,5 gefunden wurde, folgt die Isomerisierung des β -Äscins auch in dem überprüften alkalischen Milieu annähernd einer Reaktion pseudoerster Ordnung.

Die Abhängigkeit der Isomerisierungsgeschwindigkeit vom pH-Wert und der Konzentration geht aus Fig. 4 und 5 hervor. Das Diagramm zeigt, daß die Reaktionskonstante $-k_1$ für β -Äscin (5%, pH 10,5; 20°C) bei 1,0 (h_0^{-1}) liegt. Mit gleicher Isomerisierungsgeschwindigkeit lagert sich bei 20°C β -Äscin auch in 1,2%iger Konzentration bei pH 10,0 in 0,5%iger Konzentration bei pH 9,7 in α -Äscin um.

Vergleichsweise liegen die Reaktionskonstanten bei pH 6,5 und 68°C für β -Äscinlösungen in 10%iger Konzentration bei 0,009, für 1% bei 0,03 und für 0,1% bei 0,21.

Die Isomerisierungsgeschwindigkeit ist also im alkalischen Bereich bei Raumtemperatur um ein Vielfaches höher als im bisher üblichen pH-Bereich bei erhöhter Temperatur und um ein Vielfaches höher als die Verseifungsgeschwindigkeit.

Die Isomerisierung des β -Äscins läßt sich auch in Gegenwart von Roskastanienextrakt-Begleitstoffen durchführen. Voraussetzung allein ist die Kenntnis über den ganzen Gehalt an β -Äscin, um unter geeigneten Bedingungen die Isomerisierung ablaufen zu lassen.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird mit einer Lösung von einer Konzentration an β -Äscin von etwa 5% gearbeitet und in einem pH-Bereich von etwa 10,5.

Die Isomerisierungsreaktion kann zu jedem Zeitpunkt durch Ansäuern auf zirka 4,5 gestoppt werden.

Je nach Isomerisierungsgrad variiert der β -Äscin-Anteil. Er ist bei einem HI von zirka 1 : 20 000 des Endproduktes auf Null abgesunken.

Im alkalischen Milieu kann die hämolytische Aktivität durch Isomerisierung sogar auf zirka 1 : 15 000 zurückgehen, ohne daß mehr als 5% des Ausgangsmaterials verseift werden. Vermutlich ist dies auf eine Verschiebung des Isomerengleichgewichtes zurückzuführen, da im schwach sauren Milieu die hämolytische Aktivität wieder auf zirka 1 : 20 000 ansteigt.

Obwohl je nach Isomerisierungsgrad Produkte mit verschiedener hämolytischer Aktivität entstehen, ist das Verfahren zur Herstellung von α -Äscin konstanter Qualität reproduzierbar.

So konnte 5%iger β -Äscinlösung durch 1,5stündige Isomerisierung bei pH 10,5 und 20°C in 8 Ansätzen jeweils in α -Äscin übergeführt werden, das bei einer mittleren Fehlerbreite von $\pm 2,8\%$ eine hämolytische Aktivität von 1 : 20 346 aufwies. Diese Genauigkeit kann bereits durch die Fehlerbreite der Hämolysebestimmungsmethode nicht unterschritten werden.

Folgende Beispiele veranschaulichen das Verfahren der Erfindung.

Beispiel 1: Zur Herstellung von α -Äscin werden 22,45 g β -Äscinsäure (= 20 g wasserfreie Substanz) bei 20°C in 358,5 g CO_2 -freiem Wasser suspendiert und unter stetigem Rühren in Stickstoffatmosphäre mit 1n NaOH innerhalb 15 min auf pH 10,5 eingestellt.

Die dabei gebildete 5%ige Lösung von β -Natriumäscin wird 90 min bei diesem pH-Wert belassen. Die Konstanthaltung des pH-Wertes über diesen Zeitraum wird durch eine Dosiervorrichtung gewährleistet, welche das Sinken des pH-Wertes während der Isomerisierung durch Alkalizugabe verhindert.

Anschließend wird die Umlagerung durch Ansäuern mit Essigsäure auf pH 4,5 gestoppt.

Aus dem sich während der Isomerisierung ergebenden Alkaliverbrauch errechnet sich eine Verseifung von 3,8% (bezogen auf 1 Mol abgespaltene Säure).

Die Lösung wird im Rotationsverdampfer unter Vakuum zur Trockne gebracht.

Ausbeute 100% α -Äscin-Natrium, Fp.: 255 bis 256°C; $(\alpha)_D^{25}$: -13,5 (C = 5, in Methanol); HI zirka 1 : 20 000.

Beispiel 2: 22,45 g wasserhaltige β -Äscinsäure (= 20 g trockenes Material) werden zur Herstellung einer 5%igen Lösung von β -Äscinnatrium in 358 ml CO_2 -freiem Wasser suspendiert und mit 1n NaOH auf pH 11,15 gebracht. Die Isomerisierung wird, wie in Beispiel 1 geschildert, durchgeführt und nach 20 min durch Ansäuern auf pH 4,8 gestoppt. Der auftretende Alkali-Verbrauch während der Isomerisierung bedeutet eine Verseifung von etwa 1,4%.

Das quantitativ in α -Äscin umgewandelte Produkt liegt klar gelöst in 5%iger Konzentration vor. Zur arztlichen Verwendung wird es auf 0,1% verdünnt und nach Ampullierung einer Hitzesterilisation unterworfen. Die hämolytische Aktivität bleibt dabei unverändert bei 1 : 19 000.

Beispiel 3: Zur Herstellung einer 0,5%igen α -Äscin-Lösung werden 2,25 g β -Äscinsäure (= 2,0 g trockener Substanz) in 379,7 g CO_2 -freiem Wasser suspendiert und mit 0,1n NaOH auf 10,0 eingestellt. Die Lösung wird wie im Beispiel 1 isomerisiert und die Reaktion nach 60 min durch Ansäuern beendet.

Das quantitativ in α -Äscin umgewandelte Produkt besitzt eine hämolytische Aktivität von 1 : 21 000.

Fp.: 256 bis 258°C; $(\alpha)_D^{25} = -13,6^\circ\text{C}$ (c = 5, in Methanol).

Beispiel 4: 20 g wasserfreie β -Äscinsäure werden in 158,5 g eines Gemisches aus gleichen Volumenteilen Isopropanol und Wasser gelöst. Die Lösung wird wie beschrieben auf pH 10,5 eingestellt und die Umlagerung nach 60 min durch Ansäuern auf pH 4,5 gestoppt. Die 10%ige Äscinlösung läßt sich im Rotationsverdampfer unter Vakuum bequem zur Trockne bringen.

Das vollständig in α -Äscin umgewandelte Produkt stellt ein weißes, leichtlösliches, schleimhautreizendes, bitter schmeckendes Pulver dar. Fp.: 255 bis 256°C, $(\alpha)_D^{25} = -13,5^\circ\text{C}$ (c=5, in Methanol), HI zirka 1 : 18 000. Der Nachweis auf β -Äscin durch 7minütiges Erhitzen einer sauren (pH 2) wässrigen Lösung auf 95°C verläuft negativ.

10 Beispiel 5: 2 000 g eines 33,8%igen Roßkastanienextraktes (HI 1 : 6400, 3,34% β -Äscin, 28,4% Äthanol) werden bei 20°C mit 1n NaOH bis pH 9,6 versetzt, 4 h wie im Beispiel 1 isomerisiert und anschließend auf pH 5,0 gebracht. Der HI des isomerisierten Extraktes liegt bei zirka 1 : 3 700. Der Nachweis auf β -Äscin verläuft negativ.

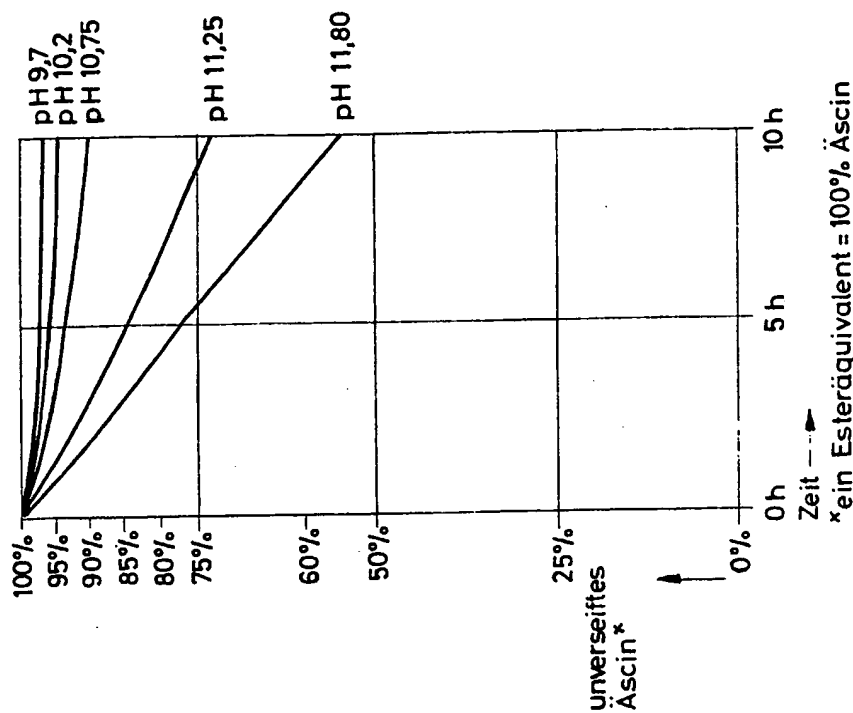
PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von α -Äscin durch Isomerisierung von β -Äscin in wässriger Lösung, vorzugsweise in Form eines Roßkastanienextraktes, dadurch gekennzeichnet, daß β -Äscin bei einem pH-Wert im Bereich von 9,5 bis 11,2 bei Raumtemperatur unter Aufrechterhaltung dieses pH-Wertes gegebenenfalls unter Zugabe von alkalisch reagierenden Mitteln, behandelt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine 5%ige β -Äscin-Lösung bei einem pH-Wert von 10,5 behandelt wird.

(Hiezu 4 Blatt Zeichnungen)

Verseifung von β -Äscin in wäßriger Lösung
bei verschiedenen pH-Werten
Konz. 5%; Temp. 24°



Verseifung von β -Äscin in wäßriger Lösung
bei verschiedenen pH-Werten
Konz. 0,5%; Temp. 24°

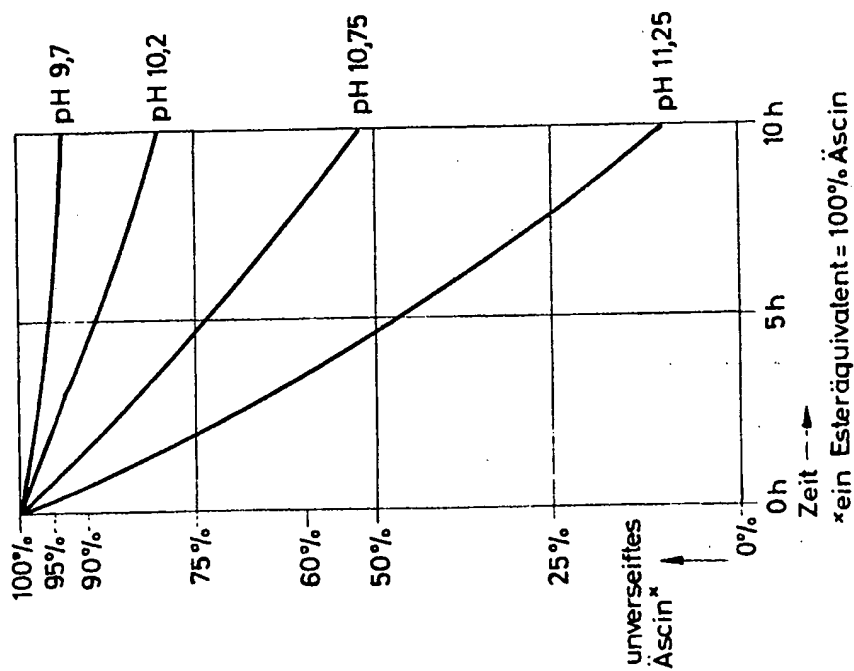


FIG. 1

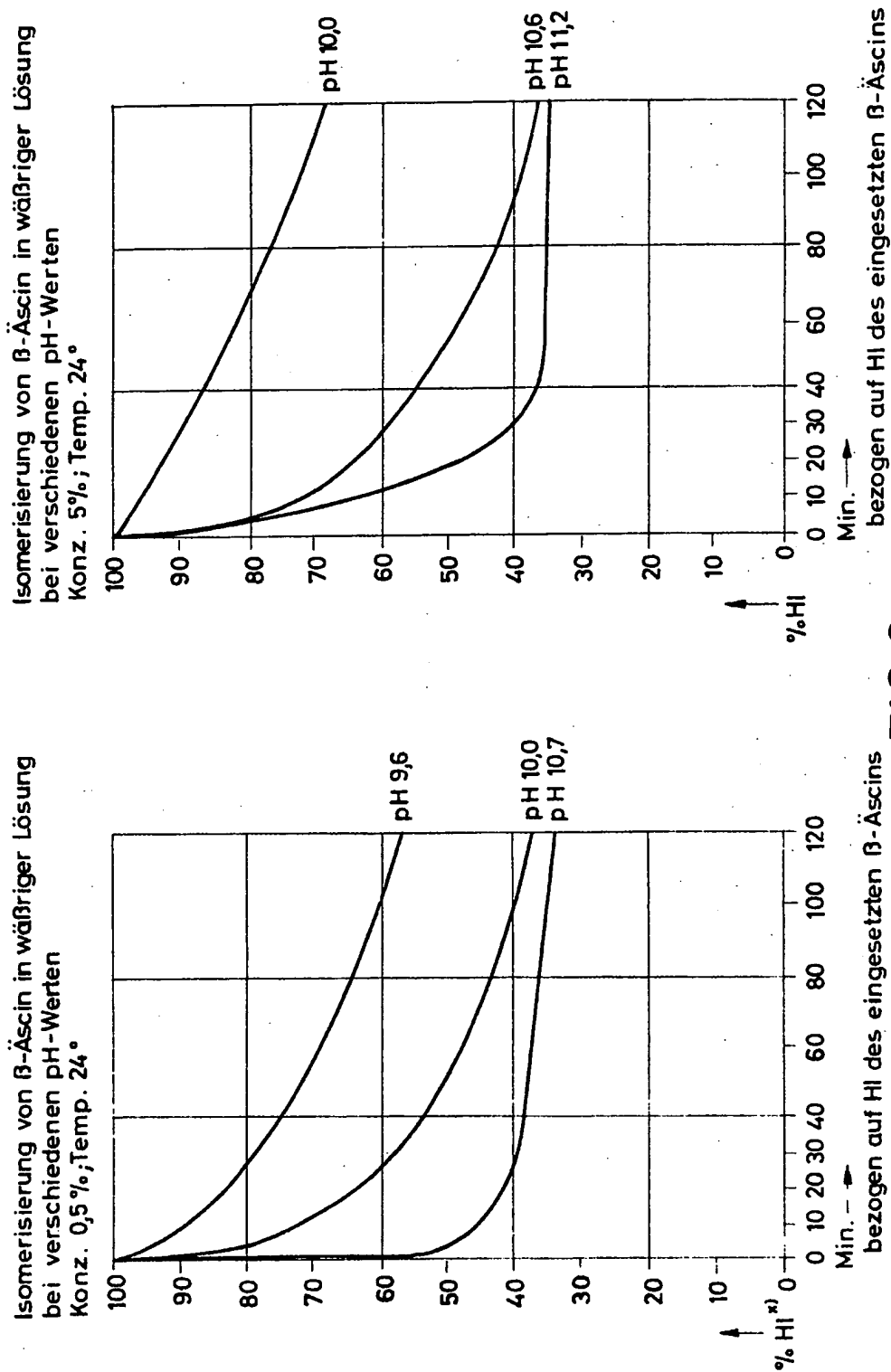


FIG. 2

Isomerisierungsgeschwindigkeit des β -Äscins
in 0,05, 0,5 bzw. 5,0%iger wäßriger Lösung
in Abhängigkeit vom pH-Wert

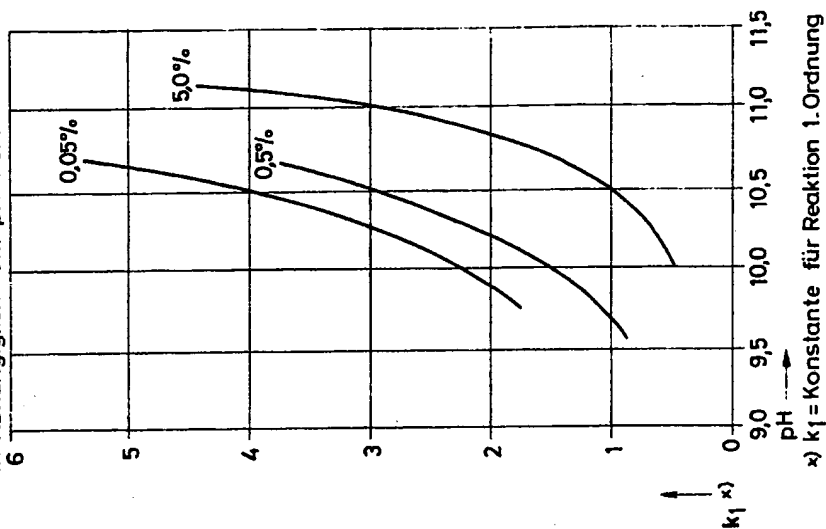


FIG. 4

Verseifungsgrad des β -Äscins in wäßriger Lösung
nach 15 Stunden bei verschiedenen Konzentrationen
in Abhängigkeit des pH-Wertes

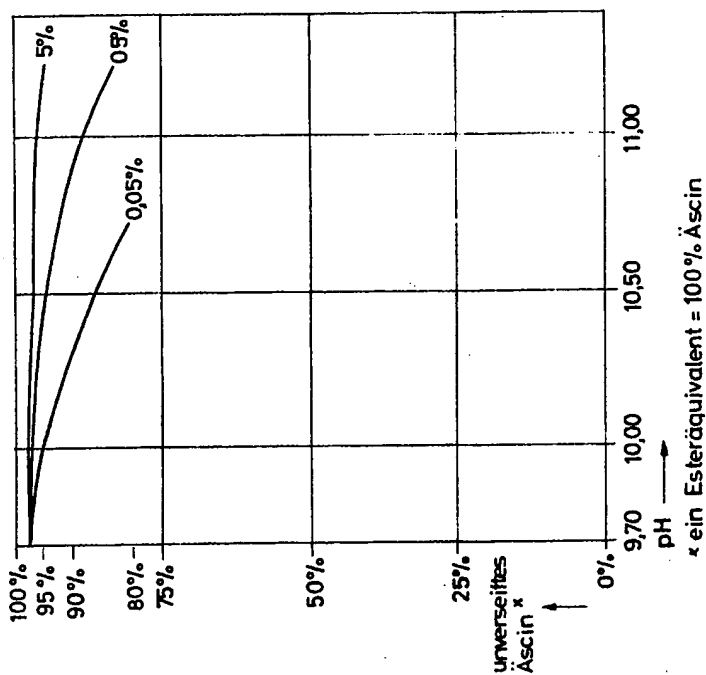


FIG. 3

Isomerisierungsgeschwindigkeit des β -Äscins in wäßriger Lösung bei pH 10,0 bzw. 10,6 in Abhängigkeit von der Konzentration

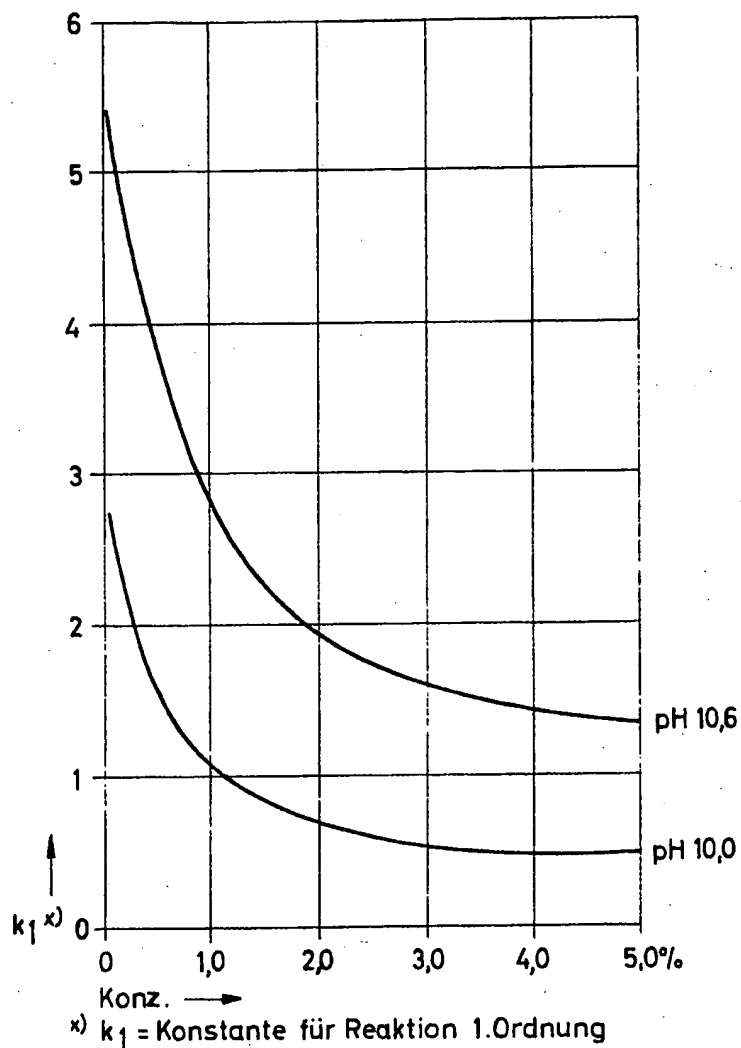


FIG. 5